

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click Display Selected.
- To print/save clean copies of selected records from browser click Print/Save Selected.
- To have records sent as hardcopy or via email, click Send Results.

 Select All Clear Selections Print/Save Selected Send Results

Format

 Display Selected

Free

1. 2/5/1 DIALOG(R)File 352:Derwent WPI (c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

003667861

WPI Acc No: 1983-27833K/198312

XRAM Acc No: C83-027275

10-Substd.-camptothecin derivs. - useful as antitumour
agents with low toxicity

Patent Assignee: YAKULT HONSHA KK (HONS)

Inventor: MIYASAKA T; MUTAI M; NOKATA K; SAWADA S

Number of Countries: 013 Number of Patents: 017

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
EP 74256	A	19830316	EP 82304649	A	19820903	198312 B
JP 58039683	A	19830308	JP 81138410	A	19810904	198315
JP 58039684	A	19830308	JP 81138411	A	19810904	198315
JP 58134095	A	19830810	JP 8216370	A	19820205	198338
JP 58152888	A	19830910	JP 8234094	A	19820305	198342
US 4473692	A	19840925	US 82413879	A	19820901	198441
US 4545880	A	19851008	US 84632039	A	19840718	198543
EP 74256	B	19861120				198647
DE 3274351	G	19870108				198702
JP 87047193	B	19871006	JP 87212856	A	19870000	198743
JP 87047194	B	19871006				198743
JP 88006070	B	19880208				198809
JP 88006071	B	19880208				198809
JP 63072690	A	19880402				198819
CA 1246576	A	19881213				198903
JP 89011636	B	19890227				198912
BR 1100879	A3	19980519	BR 971100879	A	19970514	199826

Priority Applications (No Type Date): JP 8234094 A 19820305; JP 81138410 A 19810904; JP 81138411 A 19810904; JP 8216370 A 19820205; JP 87212856 A 19870000

Cited Patents: 1. Jnl. Ref: DE 3026172

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

EP 74256 A E 53

Designated States (Regional): BE CH DE FR GB IT LI NL SE

EP 74256 B E

Designated States (Regional): BE CH DE FR GB IT LI NL SE

BR 1100879 A3 C07D-487/02

Abstract (Basic): EP 74256 A

10-Substd.-camptothecin derivs. of formula (I) are new. (R1 is H, alkyl, OH, alkoxy or acyloxy; R2 is H, alkyl, aralkyl, CH2-OH, CH2-COOH or acyloxymethyl; R3 is XR4, NO2, NH2, alkylamino, acylamino or halogen; X is O or S; and R4 is H, alkyl or acyl. Provided that when R1 and R2 are both H, then R3 is not OH, OMe or O-COMe).

Cpds. (I) have antitumour activity (including carcinostatic activity) with low toxicity, and so they are useful in human and veterinary medicine; they are also intermediates for related cpds.

Title Terms: SUBSTITUTE; CAMPTOTHECIN; DERIVATIVE; USEFUL; ANTITUMOUR; AGENT; LOW; TOXIC

Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): C07D-487/02

International Patent Class (Additional): A61K-031/33; A61K-031/35;
A61K-031/475; B01J-019/12; C01D-491/22; C07D-491/22

File Segment: CPI

Dowent WPI (Dialog® File 352); (c) 2005 Thomson Dowent. All rights reserved.

Select All Clear Selections Print/Save Selected Send Results Display Selected **Format**
Free 

© 2005 Dialog, a Thomson business

⑩ 日本国特許庁 (JP) ⑪ 特許出願公告
 ⑫ 特許公報 (B2) 昭62-47193

⑬ Int. Cl.
 C 07 D 491/22
 A 61 K 31/47

識別記号 ADU
 廣内整理番号

⑭ 公告 昭和62年(1987)10月6日
 発明の数 1 (全7頁)

⑮ 発明の名称 新規なカンプトテシン誘導体

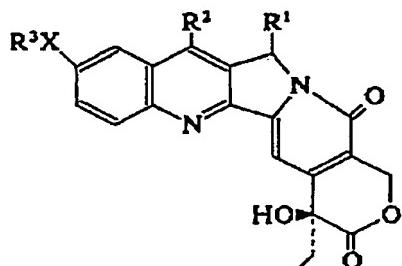
⑯ 特願 昭56-138410 ⑯ 公開 昭58-39683
 ⑰ 出願 昭56(1981)9月4日 ⑰ 昭58(1983)3月8日

⑱ 発明者 宮坂 貞 横浜市緑区青葉台1丁目27番11号
 ⑲ 発明者 沢田 誠吾 東京都世田谷区奥沢5丁目26番12号
 ⑳ 発明者 野方 健一郎 小金井市桜町2-7-24
 ㉑ 発明者 務台 方彦 東大和市清水4丁目988番地
 ㉒ 出願人 株式会社ヤクルト本社 東京都港区東新橋1丁目1番19号
 ㉓ 代理人 弁理士 南孝夫
 ㉔ 審査官 田中 幸重

1

⑯ 特許請求の範囲

1 一般式

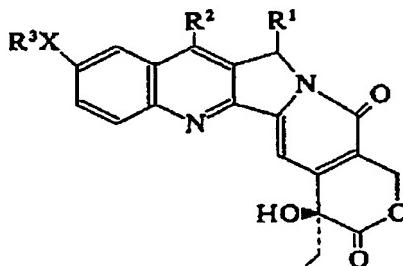


(式中R¹は水素原子、アルキル基、ヒドロキシル基、アルコキシル基又はアシロキシル基であり、R²は水素原子、アルキル基、アラルキル基、ヒドロキシメチル基またはアシロキシメチル基であり、R³は水素原子、アルキル基又はアシル基であり、Xは酸素原子又はイオウ原子である。ただし、R¹、R²がともに水素原子である場合は、R³Xは、-OH、-OCH₃、-OCOCH₃でないものとする)で表わされるカンプトテシン誘導体。

発明の詳細な説明

本発明は、新規なカンプトテシン誘導体に関する。更に詳しく言えば、本発明は、一般式

2



(式中R¹は水素原子、アルキル基、ヒドロキシル基、アルコキシル基又はアシロキシル基であり、R²は水素原子、アルキル基、アラルキル基、ヒドロキシメチル基またはアシロキシメチル基であり、R³は水素原子、アルキル基又はアシル基であり、Xは酸素原子又はイオウ原子である。ただし、R¹、R²がともに水素原子である場合は、R³Xは、-OH、-OCH₃、-OCOCH₃でないものとする)で表わされる新規なカンプトテシン誘導体に関する。

カンプトテシンは落葉喬木喜樹 (Camptotheca acuminata Nyssaceae) 等から抽出・単離されるアルカロイドで、強力な核酸合成阻害作用を有し、その作用は迅速かつ可逆性を示すことが特徴で、既存の制癌剤と交叉耐性を示さないという独特な作用機作をもつ抗腫瘍性物質であり、マウス白血病L1210、ラットウオーカー256肉腫など実験移植癌に対して、強力な制ガン効果を示すこと

が認められているが、毒性作用を有するために、医薬品としての有用性がおのずから、制限されている現状にある。

そこで、このカンプトテシンを化学的に他の物質に変換することすなわち、カンプトテシン誘導体に変えることにより、制ガン活性を保持しながら、毒性の低下を図るという試みが従来なされてきた。

しかしながら、カンプトテシンそれ自体が各種有機溶剤に難溶であることや、カンプトテシンがその化学構造中に有するヘテロ環に由来して親電子置換反応に対する抵抗性を有することなどの理由で、誘導体に変換するのにも、種々の障害があり、机上で企画するほどに新規な誘導体を得ることは容易ではないのが実情である。

本発明者らは先に、カンプトテシンの5一位における選択性的酸化、アルキル化、7一位への種々の炭素官能基の導入等に成功し、それにより各種の新規物質を提供することに成功したが、近年、喜樹 (*Camptotheca acuminata*) より単離された10-ヒドロキシカンプトテシンがカンプトテシンに比べ毒性が低く、更に優れた制ガン活性を有することが報告されている(中华医学杂志、1978年)。本発明者らはカンプトテシン又はその5一位位置換誘導体及び7一位位置換誘導体に対し、それらの10一位への化学的修飾について検討してきたところ、本発明により、カンプトテシン及びその5一位位置換誘導体又は7一位位置換誘導体を、それぞれ、そのN-オキシドとし、それを酸の存在下に、活性水素を有する試薬 (R^oXH , R^o は水素原子、アルキル基、アシル基であり、Xは酸素原子又はイオウ原子である)とともに紫外線照射することにより前記、一般式で表わされる新規なカンプトテシン誘導体を提供することに成功した。

上述のN-オキシドを得るには、以下のごとき方法を用いる。すなわち、カンプトテシン及び5一位位置換誘導体又は7一位位置換誘導体に対し、酢酸中で、過酸化水素を作用させることにより、高収率で対応するN-オキシドが得られる。過酸化水素の代わりに過硫酸塩やメタクロロ過安息香酸を用いても同様にN-オキシドを得ることができる。

次いで、これらのN-オキシド、すなわち、カ

ンプトテシン1-オキシド、5-位置換カンプトテシン1-オキシド又は7-位置換カンプトテシン1-オキシドを、それぞれジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、グライム、ジグライム等の溶媒又はそれらの任意の混合溶媒に溶解し、式、 R^oXH で表わされる前述の試薬、例えば水、メタノール、エタノール等のアルコール類、有機酸、アルキルカルボン酸等とともに、硫酸、過塩素酸等の鉱酸、有機スルホン酸、三フッ化一ホウ素、エーテル等のルイス酸、有機カルボン酸等を用いて、紫外線照射下に処理する。なお上述の酸類は10~15当量の割合で用いると好結果が得られる。上記の有機カルボン酸として、例えば酢酸、プロピオン酸等を用いる場合15は、これらの酸に溶媒の役割を果たせしめることができる。このようにして調製した反応混合物中には二種の生成物が生成する。一つは少量の脱オキシ化した化合物であり、もう一つは10一位に式 R^oX で表わされる置換基が導入された本発明目的20物質の新規なカンプトテシン誘導体である。

以上述べたように、カンプトテシン、その5一位位置換誘導体及び7一位位置換誘導体をそれぞれ、そのN-オキシドへ導き、それを酸性条件下に、式、 R^oXH で表わされる活性水素を有する試薬と25紫外線照射下に反応せしめることにより本発明の新規なカンプトテシン誘導体が得られる。

本発明に係る新規なカンプトテシン誘導体は医薬品又はそれらの中間体として有用な物質である。

以下に実施例により本発明を更に詳細に説明するが、本発明はかかる実施例に限定されるものではない。

実施例 1-1

カンプトテシン1-オキシドの合成

カンプトテシン (1.04g, 3mmol) を酢酸 (100ml) に懸濁し、これに30%過酸化水素 (15ml) を加え、60~70°Cで3時間攪拌する。得られた反応混合物を減圧により約35mlの容量まで濃縮し、これを氷水 (500ml) 中に注ぐ。析出する黄橙色針晶を汎取し、これを水で、次いでメタノールで洗浄し、減圧で乾燥すると、866mg (90.6% 収率) のカンプトテシン1-オキシドが得られる。m.p. 254° (dec.)。

実施例 1-2

10-[(カルボエトキシメチル) チオ] カンプトテシンの合成

カンプトテシン 1-オキシド (75mg, 0.206mol) をエタノールを含まないクロロホルム (50mL) とジオキサン (50mL) に溶解し、これに、三フッ化ホウ素 (50μl) とチオグリコール酸エチル (5g) を加えて、40分間光照射する。反応混合物を減圧で濃縮し、次いで、水 (100mL) を加え、クロロホルム (100mL × 3) で抽出する。クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、沪過し、減圧で乾固し、残留物をシリカゲル (5g) で脱色し、高速液体クロマトグラフィ (RiChrosorb SI-60カラム、10% - アセトニ - クロロホルム) で精製すると、カンプトテシン 22mg とともに標題の化合物 20mg (20.8%) が得られる。

黄色針晶、m.p. 228-231 (dec.) [クロロホルム - n-ヘキサン]

NMR (in CDCl₃) : 1.04 (3H, t, J = 7.8Hz)、1.25 (3H, t, J = 7.3Hz)、1.90 (2H, q, J = 7.8Hz)、3.81 (2H, s)、4.21 (2H, q, J = 7.3Hz)、5.28 (1H, d, J = 16.6Hz)、5.27 (2H, s)、5.75 (2H, d, J = 16.6Hz)、7.64 (1H, s)、7.70 (2H, m)、8.17 (1H, d, J = 9Hz)、8.26 (1H, br, s)

MS : m/e 466 [M⁺] (C₂₁H₁₈N₂O₅S = 466として)

実施例 2-1

5-メチルカンプトテシン 1-オキシドの合成

5-メチルカンプトテシン (362mg, 1 mol) を酢酸 (25mL) に溶解し、これに 30% 過酸化水素 (2.5mL, 0.0245mol) を加え、65~70°C で 3 時間加温する。反応混合物を減圧で約 1/5 容量まで濃縮し、これを氷水 (250mL) で希釈し、析出する黄橙色針晶を沪取し、減圧下で 60°C 乾燥すると、5-メチルカンプトテシン 1-オキシド、234mg が得られる (收率 62.0%) m.p. 226~(dec.)。

MS : m/e 378 [M⁺] (C₂₁H₁₈N₂O₅ = 378として)

実施例 2-2

10-ヒドロキシ-5-メチルカンプトテシンの合成

5-メチルカンプトテシン 1-オキシド (27

mg, 0.0714mmol) をアセトニトリル (20mL) - ジオキサン (25mL) - 水 (5mL) に溶解し、これに濃硫酸 (50μl) を加え 30 分間光照射する。反応混合物を減圧で濃縮し、水 (50mL) で希釈し、不溶物を沪取し、乾燥し、シリカゲル・カラムクロマトグラフィ (2% - メタノール - クロロホルム) により精製すると、5-メチルカンプトテシン 5mg とともに標記の目的物 11mg (收率: 50.6%) が淡黃白色の結晶として得られる。

10 NMR (in DMSO-d₆) δ : 0.87 (3H, t, J = 7 Hz)、1.77 (3H, br d, J = 6 Hz, C₅-CH₃)、1.84 (2H, q, J = 7 Hz)、5.36 (2H, br s, C₁₇-H₂)、5.60 (1H, m, C₅-H)、6.43 (1H, br s, D₂O-exchangeable)、7.07 (2H, m, C₉-H and C₁₄-H)、7.14 (1H, d × d, J = 9 Hz, 2 Hz, C₁₁-H)、7.84 (1H, d, J = 9 Hz, C₁₂-H)、8.41 (1H, br s, C₇-H)、10.34 (1H, s, D₂O-exchangeable)。

20 MS : m/e 378 [M⁺] (C₂₁H₁₈N₂O₅ = 378として)

実施例 3-1

5-メトキシカンプトテシン 1-オキシドの合成

25 5-メトキシカンプトテシン (190mg, 0.5mol) を酢酸 (15mL) に溶解し、これに、30% 過酸化水素 (1.25mL, 0.0125mol) を加え、65~70°C で 3 時間攪拌する。反応混合物を減圧下で約 1/4 容量まで濃縮し、これを氷水 (200mL) で希釈し、析出する黄橙色針晶を沪取し、減圧下で 60°C で 6 時間乾燥すると、5-メトキシカンプトテシン 1-オキシド、145mg (收率: 73.6%) が得られる。m.p. 208° ~ (dec.)

NMR (in CDCl₃) : 1.03 (3H, t, J = 7 Hz)、1.92 (2H, q, J = 7 Hz)、3.51, 3.66 (1.5H × 2, s, s)、5.30 (1H, d, J = 16Hz)、5.59 (1H, d, J = 16Hz)、6.73, 6.85 (0.5H × 2, s, s)、7.72~8.01 (4H, m)、8.24 (1H, s)、8.76 (1H, m)

40 MS : m/e 394 [M⁺] (C₂₁H₁₈N₂O₅ = 394として)

実施例 3-2

10-ヒドロキシ-5-メトキシカンプトテシンの合成

5-メトキシカンプトテシン 1-オキシド (98 mg、0.248mmol) をアセトニトリル (50ml)-ジオキサン (50ml)-水 (5ml) に溶解し、これに過硫酸 (100μl) を加え、30分間光照射する。反応混合物を減圧で濃縮し、水 (100ml) で希釈する。不溶物を沪取し、乾燥し、シリカゲル・カラムクロマトグラフィ (2% -メタノール-クロロホルム) により精製すると、5-メトキシカンプトテシン 7mg とともに標記の目的物 23.5mg (收率: 26.1%) が得られる。

NMR (in DMSO-d₆) δ : 0.87 (3H, t, J = 7 Hz), 1.83 (2H, q, J = 7 Hz), 3.46, 3.54 (1.5H × 2, s, s, C₆-OCH₃), 5.39 (2H, br s, C₁₂-H), 6.28 (1H, br s, D₂O-exchangeable), 6.80, 6.86 (0.5H × 2, s, s, C₅-H), 7.02 (1H, d, J = 2 Hz, C₉-H), 7.21 (1H, br s, C₁₄-H), 7.25 (1H, d, d, J = 9 Hz, 2 Hz, C₁₁-H), 7.90 (1H, d, J = 9 Hz, C₁₂-H), 8.48 (1H, br s, C₇-H), 10.36 (1H, s, D₂O-exchangeable)。

MS : m/e 394 [M⁺] (C₂₁H₁₈N₂O₆ = 394 として)

実施例 4-1

7-エチルカンプトテシン 1-オキシドの合成

7-エチルカンプトテシン (1.00g, 2.65mmol) を酢酸 (300ml) に溶解し、これに、30% 一過酸化水素 (7.5ml, 0.0736mol) を加え、65~70°で3時間攪拌する。反応混合物を減圧下約1/4容量まで濃縮し、氷水 (500ml) で希釈し、析出する黄橙色針晶を沪取し、減圧下に60°Cで6時間乾燥すると 7-エチルカンプトテシン 1-オキシド 808mg (收率: 77.7%) が得られる。

m.p. 255° ~ (dec.)

NMR (in DMSO-d₆) : 0.87 (3H, t, J = 7 Hz), 1.28 (3H, t, J = 7 Hz), 1.84 (2H, q, J = 7 Hz), 3.10 (2H, q, J = 7 Hz), 5.26 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.24 (1H, s, D₂O-exchangeable), 7.80 (3H, m), 8.10 (1H, s), 8.35 (1H, m)

MS : m/e 392 [M⁺] (C₂₂H₂₀N₂O₆ = 392 として)

実施例 4-2

7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシンの

合成

7-エチルカンプトテシン 1-オキシド (100 mg, 0.255mmol) をアセトニトリル (65ml)-ジオキサン (30ml)-水 (5ml) に溶解し、これに、過硫酸 (0.1ml) を加え、25分間光照射する。反応混合物を減圧で濃縮し、水 (100ml) を加え、クロロホルム (100ml × 3) で抽出する。クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥し、沪過し、減圧で乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (2% -メタノール-クロロホルム) により精製すると、7-エチルカンプトテシン 12mg とともに標記の目的化合物 43mg (收率: 49.1%) が淡黄白色の結晶として得られる。m.p. 231° ~ (dec.) (EtOH)

15 NMR (in CDCl₃) δ : 0.98 (3H, t, J = 7 Hz), 1.38 (3H, t, J = 7 Hz), 1.90 (2H, q, J = 7 Hz), 3.08 (2H, q, J = 7 Hz), 5.17 (2H, s), 5.23 (1H, d, J = 16Hz), 5.54 (1H, d, J = 16Hz), 7.34 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 9 Hz)

MS : m/e 392 [M⁺] (C₂₂H₂₀N₂O₅ = 392 として)

実施例 4-3

7-エチル-5・10-ジヒドロキシカンプトテシンの合成

7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン (50mg, 0.128mmol) をDMF (20ml) に溶解し、これに無水炭酸カリウム (150mg) とヨウ素 (40mg, 0.157mmol) を加え室温で5時間攪拌する。その後、不溶物を沪過により除去し、沪液を乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製すると、標記の化合物 35mg (67.0%) が得られる。

¹H-NMR (DMSO-d₆中) δ ppm : 0.90 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.30 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.90 (2H, q, J = 7.5Hz), 3.30 (2H, q, J = 7.5Hz), 5.40 (2H, s), 6.50 (1H, s), 7.0~8.0 (6H, m), 10.30 (1H, s),

MS : m/e 408 [M⁺] (C₂₂H₂₀N₂O₆ = 408 として)

実施例 4-4

7-エチル-10-ヒドロキシ-5-メトキシカンプトテシンの合成

7-エチル-5・10-ジヒドロキシカンプトテ

シン (20mg、0.049mmol) をメタノール (30ml) に懸濁し濃硫酸 (0.5ml) を加え48時間攪拌する。その後溶媒を減圧留去し、残留物をクロロホルムに溶解し、水で洗浄する。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると標記の化合物 (18mg、87.0%) が得られる。

¹H-NMR (CDCl₃中) ppm : 1.00 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.25 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.95 (2H, q, J = 7.5Hz), 3.40 (2H, q, J = 7.5Hz), 4.00 (3H, s), 5.44 (2H, ABq), 6.80 - 8.10 (5H, m)。

MS : m/e : 422M⁺ (C₂₃H₂₂N₂O₆ = 422として)

実施例 5

7-エチル-10-メトキシカンプトテシンの合成

7-エチルカンプトテシン 1-オキシド (100mg、0.255mmol) をメタノール (50ml)-ジオキサン (50ml) に溶解し、これに、濃硫酸 (0.1ml) を加え、30分間光照射する。反応混合物を減圧で濃縮し、水 (100ml) で希釈、クロロホルム (100ml × 3) で抽出し、クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥し、沪過し、減圧で乾固し、残留物をシリカゲル (5g) で脱色後高速液体クロマトグラフィ (RiChrosorb SI-60カラム、10% -アセトニ-クロロホルム) により精製すると、18mg の 7-エチルカンプトテシンとともに、27mg (収率: 33.2%) の標記の目的物が得られる。淡黄白色針晶、m.p.261° ~ (dec.) [n]-ヘキサン-クロロホルム)

NMR (in CDCl₃) δ : 1.28 (3H, t, J = 7Hz), 1.49 (3H, t, J = 7Hz), 1.97 (2H, q, J = 7Hz), 3.24 (2H, q, J = 7Hz), 4.30 (3H, s), 5.27 (2H, s), 5.25 (1H, d, J = 16Hz), 5.70 (1H, d, J = 16Hz), 7.20 (1H, d, J = 3Hz), 7.47 (1H, d × d, J = 9Hz, 3Hz), 7.72 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 9Hz)

MS : m/e 406 [M⁺] (C₂₃H₂₂N₂O₆ = 406として)

実施例 6-1

7-プロピルカンプトテシン 1-オキシドの合

成

7-プロピルカンプトテシン (390mg、1mmol) を酢酸 (55ml) に溶解し、これに、30% -過酸化水素 (3ml、0.0294mol) を加え、65~70°Cで4時間、攪拌する。反応混合物を減圧で約10ml容量になるまで濃縮し、氷水 (250ml) で希釈し、析出する黄橙色の針晶を沪取し、減圧下に60°Cで6時間、乾燥すると、7-プロピルカンプトテシン 1-オキシド 278mg (収率: 68.4%) が得られる。m.p.238° ~ (dec.)、MS : m/e 406 [M⁺] (C₂₃H₂₂N₂O₆ = 406として)

実施例 6-2

10-ヒドロキシ-7-プロピルカンプトテシンの合成

7-プロピルカンプトテシン 1-オキシド (200mg、0.493mmol) をジオキサン (60ml)-アセトニトリル (20ml)-水 (5ml) に溶解し、これに、濃硫酸 (100μl) を加え、30分間光照射する。反応混合物を減圧で濃縮し、水 (100ml) で希釈する。不溶物を沪取し、乾燥し、シリカゲル・カラムクロマトグラフ (2% -メタノール-クロロホルム) により精製すると7-プロピルカンプトテシン 11mg とともに標記の目的物 (121mg、収率60.5%) が得られる。

淡黄白色針晶、m.p.237° ~ (dec.) [トルエン] NMR (in DMSO-d₆) δ : 0.89 (3H, t, J = 7Hz), 1.06 (3H, t, J = 7Hz), 1.60~1.90 (5H, m), 3.00 (2H, t, J = 7Hz), 5.24 (2H, s), 5.40 (2H, s), 6.24 (1H, s, D₂O-exchangeable), 7.35 (1H, s), 7.30 (2H, m), 7.99 (1H, d, J = 9Hz)

MS : m/e 406 [M⁺] (C₂₃H₂₂N₂O₆ = 406として)

実施例 7-1

7-ベンジルカンプトテシン 1-オキシドの合成

7-ベンジルカンプトテシン (250mg、0.570mmol) を酢酸 (50ml) に溶解し、これに、30% -過酸化水素 (2ml、0.0196mol) を加え、65~70°Cで3時間攪拌する。反応混合物を減圧下に約10ml容量になるまで濃縮し、次いで氷水 (250ml) で希釈する。これを12時間室温で放置した後、析出した黄橙色の針晶を沪取し、減圧下に60°Cで6時間乾燥すると、7-ベンジルカンプトテシン 1

一オキシド 164mg (収率: 63.5%) が得られる。
m.p. 220° ~ (dec.)
NMR (in CDCl₃) : 1.09 (3H, t, J = 7.5Hz),
1.87 (2H, q, J = 7.5Hz), 4.48 (2H, s),
5.16 (2H, s), 5.20 (1H, d, J = 16Hz),
5.64 (1H, s, J = 16Hz), 7.05~8.12 (8H,
m), 8.32 (1H, s), 8.80 (1H, m).
MS : m/e 457 [M⁺] (C₂₇H₂₂N₂O₅ = 454とし
て)

実施例 7-2

10-アセトキシ-7-ベンジルカンプトテシン
の合成

7-ベンジルカンプトテシン 1-オキシド
(100mg, 0.22mmol) を酢酸 (100ml) に溶解し、
1時間光照射する。反応混合物を減圧下に乾固
し、シリカゲル (5g) で脱色した後高速液体ク
ロマトグラフィー (RiChrosorb SI-60カラム、4
% -アセトノ-クロロホルム) により精製する
と、7-ベンジル-カンプトテシン 14mg とともに
標記の目的物 28mg (収率: 29.9%) が得られる。
このものを n-ヘキサン-クロロホルムより再結
晶すると淡黄白色の針晶となる。

m.p. 226° ~ (dec.)

NMR (in CDCl₃) δ : 1.03 (3H, t, J = 7.3
Hz), 1.85 (2H, q, J = 7.3Hz), 2.37 (3H,
s), 4.52 (2H, s), 5.11 (2H, s), 5.26
(1H, d, J = 16Hz), 5.73 (1H, d, J = 16
Hz), 7.10 (5H, m), 7.53 (1H, d × d, J
= 9 Hz, 3 Hz), 7.65 (1H, s), 7.89 (1H,
d, J = 3 Hz), 8.27 (1H, d, J = 9 Hz)

MS : m/e 496 [M⁺] (C₂₉H₂₄N₂O₆ = 496とし
て)

実施例 8-1

7-アセトキシメチルカンプトテシン 1-オキ
シドの合成

7-アセトキシメチルカンプトテシン (1.0
g, 2.38mmol) を酢酸 (150ml) に溶解し、これ
に、30% -過酸化水素 (10ml, 0.0981mol) を加
え、65~70°Cで3.5時間攪拌する。反応混合物を
減圧で、約50mlまで濃縮し、氷水 (350ml) で希
釈し、クロロホルム (300ml × 3) で抽出する。
クロロホルム層を 7% -炭酸水素ナトリウム水溶
液で洗い、次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、減
圧で乾固し、残留物をクロロホルム-n-ヘキサ

ンにより再沈殿させることにより精製すると 7-
アセトキシメチルカンプトテシン 1-オキシド
679mg (収率: 65.9%) が黄色の針晶として得ら
れる。

5 m.p. 250° ~ (dec.)

NMR (in DMSO-d₆) : 0.87 (3H, t, J = 7
Hz), 1.83 (2H, q, J = 7 Hz), 2.05 (3H,
s), 5.42 (4H, br s), 5.61 (2H, s), 6.42
(1H, s, D₂O-exchangeable), 7.80 (2H,
m), 7.91 (1H, s), 8.20 (1H, m), 8.63
(1H, m).
MS : m/e 436 [M⁺] (C₂₃H₂₀N₂O₇ = 436とし
て)

実施例 8-2

15 7-アセトキシメチル-10-ヒドロキシカンブ
トテシンの合成

7-アセトキシメチルカンプトテシン 1-オキ
シド (75mg, 0.172mmol) をジオキサン (40ml)
-アセトニトリル (50ml)-水 (10ml) に溶解
し、これに、濃硫酸 (0.1ml) を加え、45分間光
照射する。反応混合物を減圧で約半量に濃縮し、
水 (100ml) で希釈し、クロロホルム (200ml ×
2) で抽出する。クロロホルム層を硫酸マグネシ
ウムで乾燥し、沪過し、減圧で乾固し、残留物を
シリカゲル・カラム・クロマトグラフィー (2%
-メタノール-クロロホルム) により分離すると
7-アセトキシメチルカンプトテシン (22mg) と
ともに標記の化合物 24mg (収率: 32%) が得られ
る。

30 淡黄白色針晶、m.p. 257° (dec.) (n-ヘキサン
-クロロホルム)

NMR (in DMSO-d₆) δ : 0.98 (3H, t, J =
7 Hz), 1.38 (3H, t, J = 7 Hz), 1.90
(2H, q, J = 7 Hz), 3.08 (2H, q, J = 7
Hz), 5.17 (2H, s), 5.23 (2H, s), 5.54

35 (2H, s), 6.34 (1H, br, D₂O -
exchangeable), 7.34 (2H, m), 7.39 (1H,
s), 7.92 (1H, d, J = 9 Hz)

MS : m/e 436 [M⁺] (C₂₃H₂₀N₂O₇ = 436とし
て)

実施例 9-1

7-ヒドロキシメチルカンプトテシン 1-オキ
シドの合成

7-ヒドロキシメチルカンプトテシン (300

mg 、 0.794mmol) を冰酢酸 (70mL) に懸濁し、これに、 30% 過酸化水素 (30mL) を加え、 $70\sim 80^\circ\text{C}$ で1時間攪拌する。これに、 30% 過酸化水素 (20mL) を追加し、更に $70\sim 80^\circ\text{C}$ で1.5時間攪拌を続ける。反応混合物を 40mL 容量になるまで、減圧で濃縮し、氷水 (60mL) を加え12時間放置する。析出した黄色結晶を沪取し、減圧下で乾燥すると、標記化合物 142mg (收率: 45.4%) が黄色針晶として得られる。

m.p. $255\sim 260^\circ\text{C}$ (dec.)

IR $\nu^{KBr}_{max}\text{cm}^{-1}$: 3400, 2940, 1755, 1650, 1600, 1460, 1160, 1100, 765

実施例 9-2

7-ヒドロキシメチル-10-ヒドロキシカンプ

トテシンの合成

7-ヒドロキシメチルカンプトテシン1-オキシド (50mg 、 0.127mmol) をジオキサン (40mL)、アセトニトリル (40mL)、及び水 (10mL) の混合溶媒に溶解し、これに、濃硫酸 (3滴) を加え、10分間光照射する。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物に水 (20mL) を加え不溶物を沪取乾燥すると、 40mg (80%) の標記化合物が得られる。これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

m.p. $260\sim 263^\circ\text{C}$ (dec.)

IR $\nu^{KBr}_{max}\text{cm}^{-1}$: 3400, 2980, 1735, 1650, 1590, 1240, 1160, 1100, 800, 775